

# 日本医療研究開発機構 創薬基盤推進研究事業 事後報告書

## I 基本情報

研究開発課題名： (日本語) 慢性肉芽腫症腸炎に対する小児用サリドマイド製剤の実用化に向けた研究  
(英語) Clinical trial of thalidomide therapy for chronic granulomatous disease-associated colitis

研究開発実施期間：2015年11月1日～2018年3月31日

研究開発代表者 氏名：(日本語) 河合利尚  
(英語) Toshinao Kawai

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：  
(日本語) 国立成育医療研究センター 生体防御系内科部免疫科 医長  
(英語) Division of Immunology, National Center for Child Health and Development. Chief

## II 研究開発の概要

慢性肉芽腫症 (CGD) は原発性免疫不全症に分類される難治性疾患である。CGD の発症頻度は 20 万出生に 1 人で、約半数に慢性肉芽腫症腸炎 (以下、CGD 腸炎) を合併する。CGD では、乳幼児期から難治性の感染症を繰り返すだけでなく、免疫制御の異常により、過剰な炎症が遷延し肉芽腫を形成する。CGD 腸炎は、広義の炎症性腸疾患に分類される難治性の慢性腸炎である。これまでの報告から、CGD 腸炎に対してステロイドや免疫調節薬は有効であるが、慢性肉芽腫症は原発性免疫不全症であるため、免疫機能の抑制に作用する治療は致死性感染症を引き起す危険性が高い。

一方で、近年、サリドマイドの選択的抗炎症作用が発見され、感染防御に関与する免疫応答への影響は少なく、抗炎症作用を示すことが報告されている。これまで、小児の潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患や、小児ベーチェット病など炎症性疾患において有効性が報告されている。そこで、本研究では、CGD 腸炎に対するサリドマイド治療の有効性と安全性を検討するために、医師主導治験を開始することを目的とした。

これまで、300 例以上の小児 (17 歳未満) に対する治療報告がされているが、幼若動物を用いた安全性に関する詳細な評価は報告されていない。そこで、本研究では、まず幼若動物毒性試験により小児におけるサリドマイドの安全性を検討した (①)。また、サリドマイドは薬害の歴史的背景を有する薬剤であり、現在、市販されるサリドマイド製剤でも厳密な安全管理手順の遵守が定められている。そのため、本治験においても、胎児のサリドマイド曝露を回避するための安全管理手順を構築した (②)。そして、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 薬事戦略相談対面助言を行い、CGD 腸炎に対するサリドマイド治療医師主導治験実施計画書を作成した。治験実施施設に

において、治験審査委員会の承認を得た後、治験を開始した (③)。

#### ① 非臨床試験

これまで、小児を想定した非臨床試験は行われていない。そこで、PMDA 薬事戦略相談対面助言に基づき、GLP 基準幼若動物試験を行なった。データ解析の結果、成獣を用いた非臨床試験のデータと比較し、安全性について新たな懸念がないことを PMDA へ報告した。以上より、予定の臨床試験投与量を変更せず、試験を実施することは妥当と考えた。尚、サリドマイド医師主導治験（以下、本治験）においては、初回投与時の暴露量を実測し確認することとした。

#### ② サリドマイド胎児曝露防止策の構築

現在、サリドマイド製剤は、再発又は難治性の多発性骨髄腫およびらい性結節性紅斑など、主に成人で発症する疾患の治療薬として市販されている。一方、本治験では、小児が対象となるため、思春期以降の女性患者だけでなく、母親など小児患者の家族（妊娠する可能性のある女性）を想定した、サリドマイドの胎児曝露防止策を構築する必要があった。サリドマイドの薬害の歴史的背景を重視し、被害者の会と協議を重ね、母親や患者本人の胎児曝露回避を目的とした安全管理手順案を作成した。

安全管理手順案を研究実施計画書、同意説明文書、アセント文書へ反映し、PMDA 薬事戦略相談対面助言で安全管理手順について報告した。また、同案に基づき、薬剤シート、服用方法の説明資料などを作成した。

#### ③ CGD 腸炎に対するサリドマイド医師主導治験（臨床試験）

CGD 腸炎は希少疾患であるため、当初、治験薬投与群単群のみの試験デザインを計画した。しかし、PMDA 薬事戦略相談対面助言において、本治験で CGD 腸炎患者に対するサリドマイドの有効性及び安全性について、一定程度客観的な評価が可能な結果を得ておくことが望ましいとの指摘に基づき、試験デザインをプラセボ対照二重盲検比較試験へ修正し、被験者数を増やした。これに沿って、再度、実施計画書修正案を作成し、PMDA 薬事戦略相談対面助言を実施し、実施計画書を固定した。

治験実施予定施設（国立成育医療研究センターおよび大学附属病院）において、本治験の実施に向けた各施設の状況を評価し、整備を進めた。希少疾患であることから、国内の幅広い地域で、本治験へ参加できるように、国内各地域の免疫不全症専門施設と共同で治験を実施する体制を整備した。また、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器法）」の下で定められた「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」を遵守し、データマネジメント、生物統計、監査、モニタリング、治験コーディネータ等を設置した。さらに、対象となる患者が現れた場合、速やかに適切な臨床試験を開始するため、治験調整事務局を設置し、Electronic Data Capture（EDC）システムの構築を行った。

平成 29 年 6 月に、国立成育医療研究センター倫理審査委員会において本治験実施計画は承認され、治験計画届けを提出し、平成 29 年 9 月から治験を開始した。また、他の大学附属病院においても、平成 29 年 12 月に各施設の倫理審査委員会において本治験実施計画の承認を得た。

これまで国内外で同様の臨床試験は行われていないため、CGD 腸炎患者に対するサリドマイドの安全性と有効性を検証するとともに、小児におけるサリドマイドの薬物動態を観察する。その結果、本製剤の抗炎症作用のエビデンス構築によって、企業による薬事承認申請に繋がると考える。

## <Summary>

Chronic granulomatous disease (CGD) is a primary immunodeficiency disease, leading to frequent severe infections and non-infectious colitis (CGD colitis). Although the treatment with corticosteroid and immunomodulator have therapeutic effect for CGD colitis, these drugs cause increasing susceptibility to infection in CGD patients. Recently, thalidomide has been reported as an immunomodulator that selectively exhibits anti-inflammatory property in response to inflammatory cytokines in pediatric Ulcerative colitis, Crohn disease, and other inflammatory granulomatous diseases. In this study, we performed the young animal study to assess the safety of thalidomide in children. We also established a risk management program to prevent the fetal exposure to thalidomide, and a protocol of the clinical trial of thalidomide therapy for CGD colitis. The trial has been opened at our institutes on September 2017.

### **1. Non-clinical animal study**

The non-clinical young animal study to assess the safety of thalidomide in children has been complied with Good Laboratory Practice (GLP). The study design of animal study was determined based on consultation of Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). The animal study demonstrated that the safe concerns in young animal were already-known as those of adult animal. We reported the results of the animal study and confirmed that additional animal study was not recommended for assessment of the safety in consultation of PMDA on clinical trial.

### **2. Thalidomide risk management system**

Since thalidomide caused birth defects across more than 40 countries and affected over 10,000 babies in 1950s-1960s, we established a risk management program to prevent the fetal exposure in consultation with patient association of thalidomide. The risk management program was reflected in our protocol, informed consent form, and informed assent forms of the trial. According to the risk management program, we prepared the explanatory materials including a packaging sheet for thalidomide management, patient compliance instruction, and medication record for the clinical trial.

### **3. The clinical trial**

There are no statistic clinical data of thalidomide for CGD colitis, therefore, we started the clinical trial to assess the efficacy and safety in children with CGD colitis and performed bioequivalence study of thalidomide in children.

According to suggestion of PMDA, we made the protocol of clinical trial “Double-blind placebo-controlled trial” and established the executive office to facilitate the preparation of the clinical trial in the facilities including National Center for Child Health and Development (NCCHD) and four university hospitals. Our protocol has been approved by institutional review board at NCCHD on June 2017 and at other hospitals on December 2017. First, the clinical trial has been opened at NCCHD on September 2017.